UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 13

FACULTÉ DE MEDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SÉRIQUES
& DE LEUR TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Juin 1913

PAR

Mlle Lydie TODORSKY

Née à Astrakan (Russie), le 2 février 1879

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, professeur, *Président.*
VIRES, professeur — *Assesseurs.*
LAGRIFFOUL, agrégé — *Assesseurs.*
GAUSSEL, agrégé — *Assesseurs.*



MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson.

1913

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SÉRIQUES

& DE LEUR TRAITEMENT

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° ~~13~~ 10.

FACULTÉ DE MEDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SÉRIQUES

& DE LEUR TRAITEMENT



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Juin 1913

PAR

Mlle Lydie TODORSKY

Née à Astrakan (Russie), le 2 février 1879

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, professeur, *Président.*

VIRES, professeur, LAGRIFFOUL, agrégé, GAUSSEL, agrégé — *Assesseurs.*



MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM.	MAIRET (✻)	Doyen
	SARDA	Assesseur
	IZARD	Secrétaire

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales	MM. GRASSET (O. ✻).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique	TRUC (O. ✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthop	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale	RAUZIER.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. de ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT, HAMELIN (✻)
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés des Cours Complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique	de ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements	PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr. libr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. LEENHARDT	MM. DERRIEN
VEDEL	GAUSSEL	MASSABUAU
SOUBEYRAN	RICHE	EUZIÈRE
GRYNFELTT Ed	CABANNES	LECERCLE
LAGRIFFOUL	DELMAS (Paul).	LISBONNE, ch. des f.

Examinateurs de la Thèse

MM. GRANEL, prof., *prés.*	MM LAGRIFFOUL, *agrégé.*
VIRES, *professeur*	GAUSSEL, *agrégé.*

A TOUS CEUX QUE J'AIME

L. TODORSKY.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

L. TODORSKY.

Au terme de nos études et sur le point de quitter la France, nous sommes heureuse de pouvoir témoigner ici toute la reconnaissance que nous ont inspiré les maîtres éminents qui ont guidé nos premiers pas dans la voie difficile de l'art médical. Leurs bienveillants conseils et leurs magistrales leçons nous ont aidée à parcourir ce début long et pénible des études médicales.

Nous tenons à exprimer plus particulièrement notre profonde gratitude à M. le professeur Granel pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse; il nous a toujours attirée par sa bienveillance, sa parole claire et érudite.

Nous remercions M. le professeur Vires, notre juge, et nous n'oublierons jamais ses lumineuses leçons.

Que MM. les professeurs agrégés Lagriffoul et Gaussel daignent accepter l'expression de notre vive gratitude, pour leurs bons conseils et l'amabilité avec laquelle ils ont mis à notre disposition, les observations et les documents qui nous ont permis de mener à bien notre travail.

Enfin nous conservons un souvenir plein de reconnaissance pour MM. les docteurs Bousquet et Rimbaud, nos premiers maîtres en séméiologie.



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SÉRIQUES

& DE LEUR TRAITEMENT

INTRODUCTION

Le 17 janvier 1891, Méricourt et Richet signalaient déjà les méfaits qui pouvaient naître de l'emploi des sérums. Ils avaient déjà noté, dès les premières injections sérothérapiques, les accidents sériques et leurs conséquences. Mais, dès cette époque, ils pouvaient dire, en matière de conclusion : « Cette maladie nouvelle, née d'une thérapeutique nouvelle, est en général *très bénigne* et les malades ont infiniment moins à craindre des accidents sériques que des infections justiciables de la sérothérapie ». Et le professeur Roger disait quelques années après, au sujet des accidents survenant au cours de la sérothérapie antidiphtéritique : « Ces accidents, d'ailleurs exceptionnels, ne doivent nullement faire restreindre l'usage de la méthode, mais ils doivent engager seulement à la perfectionner ; s'il est vrai que la plupart des phénomènes dan-

gereux sont dus au sérum, c'est-à-dire, sont indépendants de l'antitoxine, c'est à la préparation et à l'isolement de la substance active que doivent tendre les efforts des expérimentateurs. Le jour où nous serons mis en présence d'un produit, sinon pur, au moins débarrassé d'un grand nombre de substances inutiles ou nuisibles, un grand progrès aura été accompli ; en attendant, il faut déjà se féliciter d'une méthode thérapeutique, qui a contribué dans une large proportion à l'abaissement de la mortalité ».

Ainsi la chose était jugée, et la sérothérapie dès ses premiers débuts reconnue souveraine et supérieure à toute autre médication, ne pouvait être rejetée. Mais il fallait compter avec la toxicité même du sérum employé et l'apparition des accidents sériques nécessitait des travaux nouveaux. Roux, Martin et Chaillou, au Congrès de Budapesth ; Landouzy, dans son étude sur les sérothérapies et dans de nombreuses communications ; Béclère, Chambon et Ménard, Von Pirquet et Schick, Marfan, Weil-Halli et Lemaire, Rénou et Guinard, Castaigne et Camus, Clovis Vincent et Ch. Richet fils, Martin et Darré, Leclerq et Culot, Minet et Leclerq précisèrent les caractères cliniques de cette intoxication thérapeutique à laquelle von Pirquet et Schick ont donné le nom de *Sérum-Krankheit.*

Bien que cette dénomination de *Maladie du Sérum* ait été primitivement appliquée à des phénomènes très sérieux, il semble cependant qu'on puisse l'étendre à tous ceux, si bénins, soient-ils, qui sont attribuables à l'introduction, dans un organisme humain, d'un sérum hétérogène.

C'est vivement intéressée par ce sujet, que nous avons essayé, à l'aide de quelques observations que nous avons pu recueillir dans le service de notre maître, M. le professeur Gaussel, et des conseil que nous a prodigués le doc-

teur Gueit dans la rédaction de ce travail, de pénétrer davantage au cœur même de cette question.

Après un court aperçu historique, nous étudierons successivement la symptomatologie générale de cette affection et ses différentes formes cliniques, anatomiques et étiologiques. Nous verrons ensuite, quelle est en l'état actuel de nos connaissances, la pathogénie invoquée pour de tels accidents et quelle thérapeutique en découle.

HISTORIQUE

Lorsqu'on parle d'accidents sériques, il ne peut pas ne pas être question de cet état particulier sur lequel Ch. Richet a attiré l'attention et pour lequel il a proposé le nom d'*anaphylaxie*.

Dès que la notion d'anaphylaxie fut établie d'une façon précise par la théorie, la clinique et l'expérimentation, on vit « pour ainsi dire se cristalliser, une série de faits, qui sans cela auraient continué à rester imprécis ».

Mais l'erreur, à l'heure actuelle, n'est point dans la méconnaissance des phénomènes d'anaphylaxie : elle réside dans l'extension trop grande que l'on fait de ce phénomène à des cas où il s'agit d'action toxique simple.

Lorsqu'au cours de sa croisière faite sur le yacht du prince de Monaco, Richet étudia avec Portier les propriétés toxiques des physalies qu'on rencontre dans les mers australes, déjà germait en l'esprit du Maître « l'idée géniale de l'anaphylaxie ».

Revenu en France et ne pouvant se procurer des physalies, Richet utilisa les extraits glycérinés des tentacules d'actinies.

C'est sur le chien Neptune, exceptionnellement vigoureux et bien portant, que l'expérience décisive se réalisa.

Neptune reçut en une première injection, une dose de 0 gr. 01 d'extrait glycériné et, au contraire d'autres animaux mis en expérience avec lui, et qui mouraient quatre

à cinq jours après, lui ne fut nullement indisposé. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, on lui injecta la même dose de 0 gr. 01. Presque aussitôt un fait imprévu se produisit : la respiration devint angoissante et haletante. L'animal pouvait à peine se traîner, il se coucha sur le flanc, fut pris de diarrhée sanguinolente, des vomissements porracés se montrèrent. La sensibilité disparut. En 25 minutes, l'animal mourut.

L'expérience répétée chez d'autres animaux donna des résultats comparables, si deux ou trois semaines séparaient les périodes d'injections.

C'est pour cet état particulier de sensibilité plus grande à un poison par l'injection antérieure de ce même poison, après une période d'incubation nécessaire pour que cette sensibilité plus grande se produise, que Ch. Richet a proposé le nom d'anaphylaxie.

L'anaphylaxie se déclare fréquemment au cours des traitements sérothérapiques, mais elle n'est pas le seul accident qui puisse apparaître, d'ailleurs elle nécessite une réinjection et nous l'avons dit dans notre introduction, des accidents sériques peuvent se montrer, même après une première injection.

D'ailleurs l'anaphylaxie, bien que non connue sous cette dénomination, n'était pas passée inaperçue avant les travaux de Ch. Richet. En 1839, Magendie avait remarqué la sensibilité plus grande des lapins qu'on soumettait à des injections successives d'albumine.

Flexner constata que des lapins qui avaient subi sans accident une première injection de sérum de chien, meurent lorsqu'on leur injecte une dose égale ou même inférieure, quelques semaines plus tard. Charles Richet et Héricourt (1888) faisaient les mêmes constatations pour du sérum d'anguille injecté à des chiens, et Courmont et

Arloing, pour du sérum d'âne, injecté à l'homme; Behring et ses élèves montraient la toxicité progressive des injections à l'homme de sérum antidiphtérique et parlaient de *réactions paradoxales*.

Mais dans tous ces faits n'était étudiée qu'une partie, la plus importante sans doute, des phénomènes morbides auxquels peuvent donner naissance les injections de sérum. Ces faits ont été bien étudiés depuis, et c'est lorsque de toute une pléiade de savants dont la liste trop longue ne peut être rappelée, mais qui depuis trente ans, se sont attachés à la recherche des faits et des causes des accidents observés. Ce sont d'illustres Français Roux, Dubreuilh, Béclère, Chambon et Ménard, Marfan, Rénou et Guinard, Castaigne et Camus, Richet père et fils, Vincent, Martin et Darre, Hutinel, etc; ce sont d'illustres étrangers Behring et Knor, Koch, von Pirquet et Schiek, etc.

Telle est résumée l'histoire de l'étude des accidents de la sérothérapie où, on le voit, les accidents dits anaphylactiques par Richet, ont une place très importante, mais qu'il nous faut étudier à côté d'autres troubles morbides, que peuvent produire les injections de sérum.

SYMPTOMATOLOGIE

Dans l'étude clinique des accidents sériques, il convient tout d'abord de distinguer les *accidents sériques simples* et les *accidents dus à une réinjection*.

Ces accidents, dont l'intensité et la gravité varient avec les individus, le moment de leur apparition et le sérum employé peuvent se présenter au cours de tout traitement sérothérapique, et quelle que soit la voie d'introduction employée pour leur administration. Nous reviendrons sur ce point d'ailleurs, en étudiant les formes étiologiques de la maladie du sérum.

a) *Accidents sériques simples.* — Ce sont ceux qui peuvent survenir après toute injection de sérum et cela dès la première injection. Leur fréquence est grande si l'on considère les statistiques étrangères. Ils ne surviennent que dans 14 p. 100 des cas avec les sérums chauffés seuls, utilisés en France. Mais ces accidents sont le plus généralement *tardifs*. Les accidents précoces sont l'exception

Exceptionnellement, pendant les quelques minutes qui suivent l'injection, des accidents peuvent apparaître : malaise, sensation d'angoisse et parfois d'ivresse, dysphagie, trismus. Ces accidents sont rares et toujours bénins.

Lesné et Charles Richet fils relatent à ce sujet un fait exceptionnel suivi de mort et consécutif à une première

injection de sérum : « Il s'agissait du fils du professeur Langerhans, âgé de 20 mois, qui reçut préventivement une injection de sérum antidiphtérique (allemand). Il mourut quelques minutes après l'injection . l'autopsie ne put expliquer la mort ».

L'examen bactériologique du sérum et son analyse chimique montrèrent qu'il était pur et aseptique; d'autres enfants du même âge ou plus âgés, injectés avec le même sérum, le supportèrent sans dommage. Il faut admettre qu'il existait là une idiosyncrasie spéciale.

Mais huit à douze jours après une première injection de sérum par voie sous-cutanée, on peut voir apparaître, au niveau de la piqûre, de la rubéfaction de la peau avec plaques urticariennes rouges et saillantes. Cette manifestation peut parfois apparaître dès le troisième ou quatrième jour, nous lui donnerons le nom d'*accident tardif précipité,* ou ne débuter que tardivement, du vingtième au vingt-cinquième jour : il s'agira d'*accident tardif retardé,* par opposition aux accidents précoces qui, nous l'avons vu, se présentent au moment même de la piqûre ou quelques minutes après.

On peut observer des inflammations diverses du tissu cellulaire au point de l'injection, allant de la lymphangite simple jusqu'à l'abcès véritable pyohémique mais aseptique. Il y a toujours de la douleur au point d'injection et une aréole rouge peut se montrer à ce niveau en dehors de toute infection.

Mais en même temps, ces accidents peuvent s'accompagner d'algies diverses et surtout dans les membres et aux articulations. De cinq à neuf jours après l'injection, peut apparaître de l'urticaire, qui est relativement fréquente; elle peut siéger sur tout le tégument, voire même les muqueuses, et causer par exemple, aux paupières, aux lèvres,

au scrotum, des œdèmes assez accentués. Elle s'accompagne surtout de démangeaisons plus ou moins intenses qu'exagère le grattage, et parfois de fièvre assez élevée. On peut noter de l'état saburral des voies digestives : anorexie, nausées, constipation. Cet état dure rarement plus de deux ou trois jours, si l'on n'est pas obligé de faire une nouvelle injection. Il peut y avoir transitoirement anurie et dysurie, albuminurie. On peut observer aussi d'autres éruptions de nature polymorphe, mais toujours démangeantes. Elles sont plus accentuées au niveau du point d'injection. Certaines peuvent simuler à s'y méprendre un érysipèle. Rien n'y manque, ni l'œdème, ni la rougeur dure et douloureuse, ni même le pourtour en saillie sur les parties saines. Cependant il n'y a pas de bourrelet véritable et il n'y a pas de desquamation. D'autres revêtent les caractères de la rougeole ou de la scarlatine et l'on prononce les noms *d'érythème rubéolique* ou *scarlatiniforme*. Il n'y a pas de desquamation ni d'angine ou de catarrhe oculo-nasal. Marfan a signalé un type un peu spécial que caractérisent des bandes policycliques couvrant le corps sous forme d'arabesques. Il lui donne le nom d' « *érythème marginé aberrant* ».

Rarement on voit les ganglions des aines et des aisselles se prendre. Cependant, seule ou accompagnée d'une éruption passagère, cette adénie peut marquer la réaction de l'organisme et constituer un accident léger. Il n'y a jamais adénophlegmon.

Les douleurs articulaires ou musculaires peuvent marquer, dans les jours qui suivent une première injection, cet état particulier d'intoxication due au sérum. Elles sont moins fréquentes cependant que les autres accidents et disparaissent rapidement.

Ce syndrome sérique est celui qu'on observe surtout

en France; il est essentiellement bénin, sa fréquence est peu considérable et il a une évolution rapide. Il ne présage en rien de ce que sera la réaction de l'organisme lors d'une seconde injection. Il diffère donc bien de ce que nous étudierons sous le nom d'accidents de réinfection ou anaphylaxie.

Les statistiques allemandes rapportent un plus grand nombre d'accidents sériques, à la suite d'une première injection. Il semble, bien qu'un élément individuel puisse intervenir dans la genèse de ces accidents, que cela tienne, à ce que les sérums préparés en France sont mieux soignés, et l'objet de vérifications nombreuses et successives, avant d'être livrés au public.

Von Pirquet et Schick ont décrit, sous le nom de *Serumkrankheit,* une entité morbide observée seulement à la suite d'emploi de sérums allemands en France, dans des cas exceptionnels. MM. Labbé, Thaon, Vincent et Ch. Richet fils, Armand Delille, etc., en France, ont publié des observations d'accidents graves après injection de sérum sous la peau, et les cas de mort par sérothérapie intra-rachidienne ne sont pas exceptionnels. Toutefois ces accidents, plus fréquents en Allemagne, y revêtent une gravité particulière.

La maladie du sérum « est caractérisée par une éruption ». Rappelant en tout point une fièvre éruptive, elle présente une période d'incubation, une période d'invasion, une période d'état ou d'éruption, une période de terminaison.

Comme toute période d'incubation, l'*incubation* de la maladie de Von Pirquet et Schick a une durée parfaitement silencieuse de huit à douze jours. Elle peut être exceptionnellement plus courte ou plus longue. Mais elle précède toujours la période d'*invasion* qu'annoncent la

fièvre souvent élevée précédée ou accompagnée d'un ou de plusieurs frissons. Localement, au point d'injection, sensibilité spéciale et rougeur de la peau et tuméfaction des ganglions du voisinage. Cela dure quelques heures ou un jour au plus.

Exceptionnellement cette période peut manquer et l'éruption apparaîtra brusquement avec la fièvre et l'engorgement ganglionnaire.

Quoiqu'il en soit, lorsque l'éruption apparaît, la fièvre persiste plus ou moins élevée selon les cas et affecte la forme continue, rémittente ou intermittente. Les exanthèmes qui apparaissent d'abord habituellement au point d'injection, se généralisent ensuite en affectant le type ortié, morbilliforme ou scarlatiniforme.

Les ganglions sont toujours durs et douloureux, mais ne suppurent pas. Quand leur volume diminue, on peut annoncer la fin de la maladie.

Les arthropathies sont habituelles et très tenaces, affectant surtout les petites articulations des mains et des pieds, mais pouvant aussi intéresser les grosses jointures.

Les œdèmes sont constants non seulement au point d'inoculation, mais aussi à la face, aux paupières, au scrotum, aux membres inférieurs.

L'état général est fortement touché; on constate de l'oligurie et de l'albuminurie; les malades présentent de la céphalée, de l'agitation, du délire, de l'angoisse et parfois un état marqué d'adynamie. Chez l'enfant, le tableau peut encore être assombri par l'apparition de convulsions, qui enlèvent rapidement le petit malade.

La terminaison arrive habituellement en quelques jours et s'annonce par la disparition de la fièvre et de l'exanthème, par une crise urinaire.

Il n'y a habituellement pas de desquamation. La dia-

zoréaction d'Erlich est négative durant toute la maladie.

La guérison et la convalescence sont rapides, mais parfois des troubles nutritifs peuvent subsister longtemps, et conduire le malade à la cachexie et à la mort.

Tel est, d'après les auteurs allemands qui l'ont le mieux étudié, le tableau clinique esquissé de cette maladie du sérum de Von Pirquet et Schick. Elle est heureusement rare et nous n'en avons observé aucun cas.

b) *Accidents dus à une réinjection.* — On admet que, pour qu'il y ait accidents de réinjection, celle-ci ne doit être pratiquée que trois ou quatre semaines après la première. Dans ces conditions, il peut y avoir à proprement parler *anaphylaxie.* Dans le cas contraire, si l'injection seconde a été pratiquée moins de trois semaines après la première, ses effets n'ont pu que s'ajouter à ceux de l'injection précédente et ne peuvent en aucune façon déchaîner l'anaphylaxie.

Par contre, le « souvenir humoral » d'une injection antérieure persiste fort longtemps; plus de neuf ans dans certains cas, d'après Lesné et Ch. Richet fils. Avec M. Gueit nous avons observé le cas suivant d'accidents anaphylactiques généralisés survenus trois ans après des injections de sérum antidiphtéritique, au cours d'un traitement antitétanique.

Observation Première

(Inédite)

(Due à l'obligeance du Docteur C. Gueit, chef de clinique médicale infantile

Le jeune L... Etienne, 8 ans et demi, est amené par sa mère, le 7 février 1913, à la consultation des maladies des

enfants de l'Hospice Général, pour un érythème scarlatiniforme et ortié de tout le tégument.

Ce petit malade, qui avait reçu, il y a trois ans, plusieurs injections de sérum antidiphtérique pour une angine pseudo-membraneuse, a dû recevoir récemment une injection de sérum antitétanique à titre préventif, pour une plaie qu'il s'était faite à l'arcade sourcilière droite.

Or, deux jours après l'injection, l'enfant a été pris d'accidents graves avec fièvre et délire, bouffissure de la face et œdème de tout le tégument, des bourses et du prépuce, éruption ortiée en placards sur tout le corps.

A son admission au service, on ne trouve plus de fièvre, mais l'éruption persiste et dure encore trois à quatre jours. L'œdème persiste trois jours encore et disparaît. Il n'y a pas eu d'albumine dans les urines.

Traitement : repos au lit, désinfectant gastro-intestinal régime lacté, purge.

L'enfant sort guéri cinq jours après son entrée au service.

Le principal caractère de ces accidents de réinjection est d'être précoces.

En général, c'est 24 à 36 heures après la seconde injection que surviennent les accidents. C'est la *réaction immédiate* de Von Pirquet (*Safortige Reaktion*), tandis que. lors d'une injection première, c'est vers les sixième, septième et huitième jours qu'apparaissent les accidents locaux, et les huitième, neuvième et dixième jours, que surviennent les phénomènes généraux (Lesné et Richet fils).

Cependant les accidents de réinjections peuvent ne se montrer que du cinquième au septième jour : c'est la *réaction accélérée* de Von Pirquet (*Seschleunigte Reaktion*).

La fréquence de tels accidents est considérable, si l'on en croit les auteurs qui portent à 86 p. 100 des cas, les accidents observés dans ces conditions.

Leur rapidité d'apparition est quelquefois extrême. Dans d'autres faits ils sont plus ou moins tardifs. Quant à leur caractère topographique, ils peuvent être généralisés ou limités au point d'injection.

Accidents anaphylactiques aigus généralisés : « Le premier, Richet, avec son élève Portier, en 1902, décrivit un ensemble de symptômes aigus survenus chez le chien après réinjection intraveineuse d'un produit toxique retiré des tentacules des actinies, à dose non mortelle. Des faits de ce genre avaient été constatés déjà par d'autres observateurs, dans d'autres espèces animales, mais personne n'en avait fait une entité morbide ». (C. Gueit).

Les symptômes de l'anaphylaxie sont toujours les mêmes, quelles que soient les substances qui l'aient provoquée.

Voici, d'après M. Gueit, les caractères essentiels de cette anaphylaxie étudiée chez le chien.

En première ligne, on note un *abaissement de la pression artérielle.* Dès 1902, Richet attirait l'attention sur ce point que Bied et Krauss, ont très bien étudié, ainsi qu'Arthus. Mais cet abaissement considérable, survenant avec des doses minuscules, n'est pas, comme les savants physiologistes viennois semblent le croire, la cause des autres phénomènes de dépression qui surviennent alors ; c'est la *conséquence* d'une intoxication très profonde du système nerveux.

» A côté de la dépression ou hypotension artérielle, on note les *vomissements* qui peuvent être extrêmement rapides et apparaître avant que l'injection soit terminée.

» Dans les formes très légères, l'anaphylaxie se borne à produire du *prurit* ou un *érythème polymorphe*.

» La *dyspnée* est un phénomène constant dans l'anaphylaxie aiguë. Elle devient presque asphyxique, tout au moins anxieuse. Cependant le sang reste rouge et le cœur n'accélère pas ses battements.

» Les *pupilles sont constamment dilatées*. L'œil est hagard, fixe. La *sensibilité* dans les cas graves est abolie. Les réflexes disparaissent. Il y a une *perte de conscience* presque complète ; on note du relâchement des sphincters. Les *contractions intestinales* peuvent aboutir à une diarrhée hémorragique avec ténesme et épreintes.

» L'impotence musculaire peut être accusée, elle peut aller jusqu'à l'impuissance motrice complète. »

Ainsi que le dit Ch. Richet : « Tous ces phénomènes, très concordants, se comprennent parfaitement si l'on admet un empoisonnement suraigu du système nerveux central, atteignant l'appareil de la conscience, du mouvement et de la sensibilité, ainsi que les centres vaso-moteurs. »

« Ce qui, ajoute M. Gueit, caractérise encore ces accidents anaphylactiques, c'est que tous les phénomènes qu'ils présentent, s'ils ne se terminent pas en une ou deux heures par la mort, semblent brusquement cesser. Tout d'un coup l'animal se relève et, quoiqu'il soit encore un peu affaibli, paraît momentanément rétabli. La respiration reprend son rythme normal, et, sauf les vomissements qui persistent plus longtemps, tout semble revenu dans l'ordre. C'est ce que Besredka a appelé le *choc anaphylactique*, dont on peut dire que la fin survient aussi vite que l'invasion. »

Les accidents anaphylactiques généraux sont plus précoces, plus graves que ceux d'une première injection, mais ils sont *très rares*.

Le plus souvent, chez l'homme, il se produit une éruption qui s'installe quelques heures à peine après l'inoculation; elle n'apparaît que rarement le lendemain ou le surlendemain. Tantôt elle débute au niveau de la piqûre, et elle envahit de proche en proche toute la surface des téguments; tantôt, au contraire, elle est généralisée d'emblée, et se développe sous forme d'un érythème scarlatiniforme, morbilliforme, rubéolique, urticarien ou polymorphe, s'accompagnant de malaise général, d'élévation de température et de prurit intense. Parfois c'est quelques minutes, quelques secondes après l'injection, alors que l'aiguille est encore dans les tissus, qu'apparaissent les symptômes généraux.

Brusquement le malade pâlit ou se cyanose, est agité de convulsions; le pouls devient filiforme, les extrémités se refroidissent, la dyspnée apparaît, le malade est en plein collapsus cardiaque. A ce moment il peut succomber, parfois en quelques minutes, plus souvent en quelques heures.

Observation II

(Résumée)
(D'après Ch. Richet)

Un médecin du Brésil appelé à donner ses soins à des indigènes frappés par la peste, se fait une injection de sérum antipesteux; il la renouvelle un an après et meurt en quelques heures en plein coma, avec état asphyxique et syncope.

Observation III

(Résumée)
(D'après Dreyfus. Munch. med. Woch. 1912, p. 198

Un jeune enfant de sept ans ayant déjà reçu, l'année précédente, une injection de sérum, est soumis au même traitement. Une minute ou deux après l'injection, démangeaisons, éternuements puis vomissements et convulsions. Bientôt perte de connaissance, immobilité pupillaire, pouls imperceptible. Mort en vingt minutes.

Voilà des faits qui ne sont point pour nous rassurer sur l'inocuité de la sérothérapie. Cependant il faut l'avouer, une telle évolution est exceptionnelle. Plus souvent, les accidents, même quand ils sont graves et paraissent effrayants, la guérison survient en quelques minutes. De ce nombre les observations ne se comptent plus (cas de Wiedermann, de Lenzmann, de Halli, etc.).

Observation IV

(Résumée)
(*In* Thèse du Docteur Gueit, p. 56)

M... Frédéric, âgé de 23 ans. Bacillose pulmonaire bilatérale à forme ulcéro-caséeuse, a été soumis aux injections de bactériolysine de Maragliano à partir du 1er août 1912.

Peu après son entrée il reçoit 11 injections de 1 cc. (une tous les deux jours). Ces injections sont bien supportées. sauf une légère réaction thermique le soir de l'injection. Après 25 *jours* de repos, on commence une deuxième série d'injections de 2 cc. (une tous les deux jours). A la sep-

tième injection de cette nouvelle série, le malade présente brusquement, quelques instants après l'injection, des phénomènes syncopaux avec cyanose de la face, refroidissement des extrémités, frissonnements. Le pouls petit, rapide, est en hypotension marquée, il est à 140 pulsations et plus. Le soir le thermomètre monte à 40°.

Le lendemain tout était rentré dans l'ordre.

Observation V

(Résumée)
(*In* Thèse du Docteur Gueit, p. 57)

C... Célestin, 44 ans, bacillose pulmonaire bilatérale à forme fibrocaséeuse, à tendance asthmatiforme est soumis, depuis le 1er août 1912, aux injections hebdomadaires de sérum de Rappin.

Après la quatorzième injection, le 15 novembre, le malade présente, quelques secondes après l'injection, des phénomènes d'anaphylaxie généralisée.

A peine venait-on de lui faire l'injection qu'il éprouve une sensation pénible d'étouffement avec congestion de la face et brouillard devant les yeux. Tendance à la syncope. Douleurs vives dans les reins arrachant des gémissements. Douleurs dans les membres inférieurs qui persistent jusqu'au lendemain. Pouls petit, filiforme, presque incomptable, maux de tête. Température : 38°2.

Le lendemain tout avait disparu et le malade paraissait guéri.

Il s'en faut que dans la majorité des cas ces accidents revêtent une pareille intensité. Ce sont des faits rarissimes, mais qu'il faut connaître. Le plus souvent tout se borne à une simple sensation de malaise ou d'angoisse, parfois assez marquée, d'autres fois ébauchée.

D'autres fois encore, ces symptômes ne sont pas immédiats et apparaissent non dans les heures qui suivent l'injection, mais un peu plus tard, le quatrième ou le cinquième jour. C'est la *réaction accélérée.*

« Immédiats ou accélérés, ces accidents rappellent, encore qu'ils soient plus précoces et plus intenses, ceux qui surviennent à la première injection. »

Malaise et fièvre élevée. Eruption ortiée, purpurique, morbilliforme ou scarlatiniforme. Troubles gastro-intestinaux et urticaire avec œdème des bourses, du prépuce, des lèvres et des paupières.

Il y a en général une leucocytose intense avec éosinophilie (C. Gueit) à laquelle fait suite une leucopénie marquée.

Il est relativement rare d'ailleurs que la maladie du sérum se présente sous cet aspect caractéristique. Le plus souvent la symptomatologie n'est qu'ébauchée. L'éruption, la température et les arthralgies manquent rarement.

Accidents locaux de réinjection. — Ils sont plus ou moins précoces. Précoces ils constituent le *phénomène d'Arthus.*

Sous cet aspect ils sont *fréquents, précoces* et peuvent être *graves.*

D'une *fréquence* considérable, de 48 p. 100 à 86 p. 100, ils surviennent parfois, quelques minutes à peine après l'injection.

M. Boulloche et H. Bénard ont observé un jeune enfant qui, à la suite d'une injection de sérum, présenta au point d'injection, de l'œdème, puis du sphacèle dont l'évolution fut si rapide et se fit avec une telle intensité que la mort survint le dixième jour.

De leur côté Aviragnet et Hallé ont observé, chez qua

tre petits malades ayant eu antérieurement une ou plusieurs injections de sérum antidiphtérique, après une nouvelle injection, l'apparition locale d'un placard d'œdème pseudo-phlegmoneux se compliquant rapidement d'une nécrose hémorragique. Tous ces cas se terminèrent par la mort.

Là encore il faut voir des cas extrêmes et des accidents heureusement exceptionnels. C'est d'ailleurs pour cela qu'ils sont rapportés et relatés pour mettre en garde contre leur apparition.

Le plus habituellement tout se borne à une tuméfaction rouge et douloureuse au point d'injection survenant une demi-heure, une heure ou quelques heures après l'inoculation. Dans certains cas, on observe des plaques d'urticaire démangeant autour de la piqûre.

La tuméfaction œdémateuse rappelle parfois une plaque érysipélateuse, d'autant que les ganglions tributaires sont habituellement engorgés.

La suppuration (aseptique) n'a été notée que très exceptionnellement (Martin et Darré).

Les accidents locaux graves frappent surtout les enfants débiles ou atteints d'infection grave en convalescence parfois de fièvres éruptives.

Tels sont exposés en détails les aspects habituels de l'intoxication sérothérapique.

Pour être complète, il nous faut envisager à présent les formes cliniques qu'elle peut revêtir.

Nous tâcherons d'être brève, car il semble qu'on ait à plaisir multiplié ces formes, au grand détriment de la clarté du sujet.

Il semble qu'il n'y ait que peu d'intérêt à décrire des formes *arthralgique*, *fébrile*, *urticariante*, *dyspeptique*, etc., suivant la prédominance de tels ou tels symp-

tômes. Exceptionnellement, on pourra observer des accidents survenant tardivement, et Thaon, Clovis Vincent et Richet fils ont décrit une *Forme atypique de la maladie du sérum. Accidents tardifs et graves.* Nous ne nous arrêterons pas davantage à ces faits qui sont suffisamment explicites par les qualificatifs qui les accompagnent.

Plus intéressantes seront pour nous les *formes étiologiques* qui, ainsi que nous le verrons, dépendent du *terrain,* de la *nature du sérum* et de la *voie d'administration.*

a) *Le terrain.* — Certains sujets sont particulièrement sensibles. Parfois il est difficile de connaître la cause de cette hypersensibilité mais, dans d'autres cas, on peut la soupçonner. Les asthmatiques, les tuberculeux et surtout les tuberculeux fibreux, d'après Courmont et Gueit, les sujets qui présentent facilement de l'urticaire, les dyspeptiques chroniques, les malades atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, les malades soumis au régime de la viande crue de cheval (Rist, Vallée, Léon Bernard, Debro et Porak, Billard).

Les adultes sont plus sensibles que les enfants, chez qui, cependant la sérothérapie est bien plus employée.

Les tuberculeux semblent être particulièrement prédis posés (Roux, Variot, Sevestre, L. Martin, etc.). Est-ce à cause de leurs lésions pulmonaires ou à cause d'une hypersensibilité spéciale de leur organisme; quoi qu'il en soit ils font plus que d'autres des manifestations sériques et peuvent même présenter des poussées congestives du côté de leurs foyers tuberculeux.

b) *La nature du sérum employé.* — Il est certain que certains sérums plus que d'autres exposent aux accidents sériques. C'est ce qui se produit pour les sérums de fabrication allemande peut-être moins surveillés et préparés

avec moins de soin que les sérums similaires français. Mais, même dans les sérums de même fabrication, certains par leur nature exposent à des mécomptes.

Un sérum d'animal normal non immunisé peut les produire. Mais les sérums antidiphtérique et antivenimeux paraissent moins délicats à manier.

Tous les auteurs insistent sur la fréquence des accidents sériques observés avec certains sérums antituberculeux.

Les sérothérapies antipesteuse et antitétanique comptent à leur actif des accidents sérieux.

La *voie d'injection ou d'introduction* des sérums a fait, au sujet de l'administration des sérums antituberculeux, l'objet d'une étude spéciale de MM. Gaussel et Gueit à la Société des sciences médicales du 17 janvier 1913.

Les *injections intraveineuses* ne sont que bien rarement pratiquées. Elles exposeraient à des accidents de la plus haute gravité.

La voie *sous-cutanée* expose aux accidents que nous avons relatés dans notre exposé clinique.

Les injections intrarachidiennes, qui sont aujourd'hui entrées dans la pratique courante, ont donné lieu à une série d'accidents. Nous renvoyons à l'exposé magistral de Hutinel et Darré du *Journal médical français* de janvier 1913 pour voir en détail les accidents auxquels expose cette voie d'administration.

Les accidents liés à la sérothérapie antiméningococcique peuvent survenir dès la première injection; bien plus fréquemment ce n'est qu'à la deuxième, troisième ou plus tardivement qu'ils apparaissent.

Rares après la première injection, il s'agit d'accidents qui tiennent à une faute thérapeutique, consistant à injecter une quantité de sérum égale ou supérieure à la quan-

tité de liquide céphalo-rachidien retiré : céphalée intense, exagération du syndrome méningé marquent cette hypertension et cette irritation trop directe des centres nerveux Ces faits ne durent pas et n'ont aucune gravité.

Dans d'autres cas, il s'agit de méningites cérébro-spinales extrêmement graves avec, en masse, des méningocoques endo et exo-cellulaires. Les accidents survenus s'expliquent par une bactériolyse intense des exo-cellulaires et mise en liberté d'une endotoxine hypertoxique.

Après une deuxième injection au plus, et seulement au bout de six ou sept jours du traitement, peuvent se montrer des accidents dus à l'anaphylaxie et de la plus haute gravité.

Ces accidents sont très précoces. C'est *pendant l'injection* ou quelques minutes après qu'ils éclatent.

Ils sont d'une intensité extrême. Tachycardie et arythmie, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, contractures, convulsions, hypotension, coma et mort le plus habituellement (Courtois-Suffit et Dubosc, Hutinel et Darré, Martin et Darré, Lesné et Besset). Cependant la guérison peut survenir et cela avec une très grande rapidité. Ces cas réalisent le *phénomène de Richet hypertoxique.*

Malgré l'affirmation de Lesné et Dreyfus qui ont pu déterminer l'anaphylaxie par les injections par *voie rectale,* nous croyons, avec MM. Gaussel et Gueit, que cette voie d'introduction expose moins que toute autre aux accidents que nous venons de décrire. Reste à démontrer son efficacité.

PATHOGENIE

Un nombre considérable de travaux ont été publiés en ces dernières années sur la pathogénie des accidents sériques, et c'est au milieu d'un véritable chaos de théories, plus ou moins subversives, que le praticien a à choisir.

Dans l'exposé qui va suivre, nous distinguerons, comme dans l'étude des faits cliniques, les cas qui se rapportent aux accidents de *première injection* et aux *accidents de réinjection.*

Une première injection, en effet, si elle détermine des accidents, le fait par suite d'une intoxication banale par hétéro-albumines. Ces accidents sont tardifs. Par suite d'une réinjection, au contraire, éclatent des accidents d'anaphylaxie.

Cette nature anaphylactique de ces accidents est prouvée par la précocité de leur apparition, et le fait qu'ils succèdent souvent à l'inoculation d'une quantité minime de sérum.

Si l'on admet, dans une certaine mesure, le fait d'une idiosyncrasie plus ou moins précise, pour expliquer certains accidents survenant après une première injection de sérum, il est des cas nombreux où il faut rechercher ailleurs la cause des accidents sériques.

Certains sérums sont, en effet, plus toxiques que d'autres et pour les sérums allemands en particulier, c'est sur-

tout à cette toxicité spéciale qu'il faut rattacher les accidents observés.

Le sérum de l'homme, ainsi que Widal l'a montré, est même toxique pour l'homme. Rien d'étonnant à ce que celui des animaux le soit pour l'homme dans les mêmes conditions.

Cependant tous les animaux n'ont pas pour l'homme un sérum d'une toxicité comparable. Le sérum de l'anguille est extrêmement toxique. Celui du chien l'est beaucoup moins, mais il l'est encore plus que celui de la chèvre, de l'âne ou du cheval.

Mais rien ne peut permettre de préjuger de la quantité de sérum que pourra supporter un sujet. Certains malades ont pu recevoir jusqu'à 400 à 500 cc. de sérum, sous la peau, sans accidents, d'autres, pour des quantités beaucoup plus faibles, de 5 à 10 cc., présentent des accidents variables : urticaire, fièvre, adénite, arthralgies.

Marfan le premier, Lemaire, Moso, Friedberger et la suite, ont essayé de rattacher ces accidents, dus à une première injection, à la théorie des précipitines. Ces auteurs en auraient fourni différentes preuves.

Cependant d'après Lesné et Ch. Richet fils, il n'y aurait pas entre les accidents sériques et la présence de précipitines dans le sang un parallélisme absolu. « Il est plus vraisemblable que ce sont seulement deux manifestations d'un même phénomène. »

Différente est la pathogénie des accidents sériques observés chez les sujets déjà injectés : ce sont alors les *manifestations anaphylactiques*, dont le mécanisme intime nous a été bien connu par les travaux de Charles Richet.

L'application de l'anaphylaxie à la pathologie humaine est basée sur deux expériences fondamentales : le *phénomène d'Arthus* et le *phénomène de Thisb-Smith.*

« Arthus injectant du sérum de cheval sous la peau d'un lapin, dit que les accidents *locaux* deviennent d'autant plus sérieux que les injections se répètent. Une première injection ne provoque qu'un peu de rougeur. Mais aux injections suivantes, un œdème pseudo-phlegmoneux, puis bientôt une véritable escarre apparaissent. C'est la reproduction exacte des phénomènes locaux observés en clinique. »

Théobald Smith, injectant du sérum antidiphtérique dans le péritoine des cobayes, vit qu'une seconde injection faite un mois après une première injection qui avait été inoffensive, déterminait des accidents très graves qui aboutissaient souvent à la mort.

Ainsi se trouvait transporté dans le domaine de l'intoxication sérique le *phénomène de Richet* et il devint alors logique de comparer les accidents qui s'observent chez l'homme et ceux que l'on constate dans l'intoxication sérique expérimentale. Dans l'un et l'autre cas, il y a *choc anaphylactique* (Besredka).

Si la pathogénie des accidents locaux et généraux est bien expliquée grâce aux expériences d'Arthus et de Théobald Smith, il est un certain nombre de faits cliniques, très rares il est vrai, dont la pathogénie n'est pas encore élucidée.

« On n'a pas expliqué pourquoi certains accidents dépendant d'une injection seconde surviennent seulement le troisième ou quatrième jour, pourquoi dans les mêmes conditions il est des phénomènes plus tardifs encore qui éclatent avec la brutalité des accidents anaphylactiques, le dix-septième, le vingt-cinquième ou le trentième jour. Enfin il est particulièrement malaisé de comprendre pourquoi certains sujets, très exceptionnels il est vrai, réagissent à une première injection par des accidents aussi pré-

coces et aussi foudroyants, que des accidents anaphylactiques, tandis que certains malades ayant déjà été injectés un grand nombre de fois continuent à ne présenter aucune manifestation sérique. »

Il est aussi un fait d'expérience journalière, c'est que les tuberculeux réagissent plus que tous autres malades aux injections de sérum et que c'est chez eux que l'on a constaté les accidents les plus graves d'anaphylaxie.

Pour Louis Martin et quelques auteurs, ces accidents. plus fréquents dans la sérothérapie antituberculeuse relèveraient de l'hypersensibilité de l'organisme des tuberculeux. Ce sont surtout les sujets atteints de lésions profondes et étendues et les tuberculeux fibreux (Courmont) qui y seraient prédisposés.

Pour Teissier et Arloing, qui admettent en partie l'opinion de Louis Martin, on relèverait une plus grande fréquence d'accidents chez les tuberculeux atteints de manifestations bronchiques intenses à *tendance asthmatiforme.*

Pour Rist, pour Vallée, pour Léon Bernard, R. Debré et R. Porak, l'état anaphylactique serait créé antérieurement aux injections de sérums, par l'ingestion de *viande crue.*

« N'importe quel sérum injecté sous la peau peut, à un moment donné, engendrer des accidents sériques aigus, mais l'opinion générale des auteurs, de Renou, de Küss, de Teissier, d'Arloing, de Dumarest, de Vallée, de Rist, etc. est que le terrain organique des tuberculeux, particulièrement sensible, à toute injection sous-cutanée, joue un rôle important, mais que la plus grande part revient à l'état anaphylactique, décrit par Charles Richet, et causé par la pénétration d'albumines hétérogènes dans l'économie du malade. Là, où les premières injections de sérum réaliseraient cette imprégnation préalable » (Gaussel et Gueit.)

MARCHE, EVOLUTION, TERMINAISON, PRONOSTIC

Comme nous l'avons indiqué dans l'étude qui précède, l'évolution de la maladie du sérum, qu'il s'agisse d'accident de première injection ou d'accident séro-anaphylactique, varie suivant la forme et suivant les individus. Quoiqu'il en soit, en règle générale, que les accidents soient tardifs ou précoces, ils ont pour caractères essentiels, de persister pendant peu de temps.

Parfois, cependant, l'évolution en est moins rapide, les accidents graves durent cinq à six jours et il persiste après eux des troubles de l'état général qui ne s'améliorent que peu à peu.

Lorsque l'évolution est fatale, ce qui est une terminaison heureusement rare, la mort survient habituellement très vite, quelques heures au plus, après le début des accidents au milieu des crises d'agitation et des convulsions ou, au contraire, après une courte période de coma.

Aussi le pronostic des accidents sériques est-il essentiellement variable. A une première injection sous-cutanée chez un sujet normal, il est le plus souvent bénin, en France tout au moins.

Le pronostic des accidents séro-anaphylactiques est plus sérieux; les accidents d'une sérieuse gravité ne sont pas rares.

En général, les accidents sont d'autant plus graves qu'ils sont plus précoces.

Le pronostic est surtout sérieux avec les sérums antituberculeux et dans la sérothérapie intrarachidienne avec n'importe quel sérum, surtout au cours de réinjection.

DIAGNOSTIC

Diagnostiquer des accidents sériques est chose facile le plus souvent. L'allure spéciale qu'ils revêtent le plus souvent, dans la majorité des cas, est de les reconnaître aisément.

Les symptômes consécutifs à une première injection sont avant tout des accidents cutanés (urticaire ou érythème marginé) survenant en général du sixième au dixième jour après l'injection. Les symptômes généraux sont d'ordinaire peu intenses : une poussée fébrile légère, une adénite, des arthralgies. Il ne pourra être question de confondre avec de pareils accidents les érythèmes morbilliformes et polymorphes de la diphtérie ou de la streptodiphtérie, ou l'éruption vraie d'une scarlatine surajoutée aux injections.

L'évolution rapide des accidents en deux ou trois jours lèverait tous les doutes.

Les symptômes consécutifs à une réinjection « *sont pathognomoniques* » : ce sont des accidents de séro-anaphylaxie. Il n'y a rien qui puisse simuler ou être simulé par ces manifestations d'ordre absolument spécial.

Mais le point le plus important pour la prophylaxie est le *diagnostic de l'état anaphylactique.*

Il a donné naissance à une série de travaux récents et s'appuie sur les épreuves d'anaphylaxie passive et d'anaphylaxie *in vitro.*

« Par anaphylaxie passive, on entend l'anaphylaxie conférée à un cobaye par l'injection de sérum de sujet que l'on suppose anaphylactisé. Le cobaye est exploré le lendemain avec l'antigène. Si le malade est en puissance de réaction anaphylactique, le cobaye meurt lors de la réaction, l'exploration est positive. »

Dans l'anaphylaxie *in vitro*, le cobaye est exploré avec le mélange sérum du sujet et antigène réunis. Si le cobaye réagit, le sujet est anaphylactisé. D'après Gryon et Bernard, Achard et Flandin, ces réactions semblent être réellement pratiques.

Quelques auteurs et M. Gueit dans sa thèse, ont admis que l'état anaphylactique d'un sujet serait en relation avec l'apparition dans le sang de ce malade d'une éosinophilie considérable. Ces faits intéressants en eux-mêmes, méritent confirmation.

TRAITEMENT

Il ne faut pas s'exagérer dans leur ensemble la fréquence et la gravité des accidents sériques. Certes le temps des sérothérapies intempestives est passé, et à mesure que se multiplient les sérothérapies utiles, on doit craindre davantage celles qui ne le sont pas; mais il serait puéril, ainsi que le remarquent Richet fils et Lesné, parce qu'il y eut quelques accidents graves et même mortels, de restreindre la sérothérapie. « Si la sérothérapie a provoqué quelques accidents, c'est par milliers que se chiffrent les malades qu'elle a sauvés. »

Il y a lieu cependant de chercher à empêcher l'éclosion des phénomènes sériques et lorsqu'ils éclatent d'en limiter les effets.

Bénins en France surtout les accidents sériques, lorsqu'ils éclatent, ne méritent aucune thérapeutique, 48 heures de régime lacté, une purge, le repos au lit auront raison des plus graves accidents qui disparaissent le plus souvent d'eux-mêmes avant l'application du moindre remède.

Les méthodes de prophylaxie, les procédés qui ont été préconisés pour atteindre ce but, sont très nombreux. Les uns s'adressent à la substance à injecter; les autres sont dirigés contre l'organisme du sujet. Ils ont surtout pour but d'éviter les accidents anaphylactiques.

C'est surtout à Besredka que l'on doit ces diverses recherches.

Modifications de la substance à injecter. — Le chauffage du sérum est très employé. Hayem, le premier en 1895, Béclère, Chambon et Ménard ont montré que le sérum chauffé était moins toxique. Besredka a établi que chauffé à 96° pendant 20 min., un sérum perd complètement ses propriétés toxiques. Malheureusement il perd aussi, à cette température, sa valeur thérapeutique.

Si on les porte trois jours de suite à 56 degrés pendant une heure, puis le quatrième jour pendant deux heures, à la même température, les sérums perdent presque complètement leur pouvoir toxique, mais conservent leurs propriétés thérapeutiques.

Le vieillissement, la réfrigération et la congélation du sérum semblent atténuer, dans une faible mesure, sa toxicité.

C'est à des alternatives de chauffage et de réfrigération que les sérums français doivent d'être moins toxiques que les sérums allemands.

Certains auteurs ont essayé de diminuer la toxicité des sérums en faisant agir sur eux la lumière, les rayons X, le formol, l'alcool, le sulfate d'ammoniaque, le sulfate de magnésie, l'eau iodée, l'eau oxygénée, la pepsine, la pancréatine, sans aucun résultat appréciable.

Paul Carnot et Slavu ajoutent extemporanément au sérum à injecter de l'acide chlorhydrique en proportion de 3 cc. 3 de ce dernier pour 1000 de sérum.

La méthode proposée par Arcali de l'emploi de sérums provenant d'animaux différents est sans intérêt et ne paraît pas mettre à l'abri des accidents.

Action sur l'organisme du sujet. — En même temps que l'on modifie le sérum à injecter, on doit modifier l'organisme récepteur et ce traitement a, en clinique, une importance de premier ordre.

La *médication calcique* a été surtout préconisée par Wright et Hetter. Il suffit de faire ingérer au sujet qui reçoit une injection de sérum, un gramme de chlorure de calcium par jour, pendant trois jours de suite, pour éviter l'apparition d'accidents sérieux.

Auer et Lewis ont essayé d'utiliser l'atropine; Belin, les oxygénants; Friedberger et Hartoch, puis Delille et Launoy, le chlorure de sodium; leurs expériences n'ont pas été suffisamment probantes.

Roux et Besredka ont montré que, si l'on endort profondément à l'éther un animal sensibilisé, la seconde injection faite pendant l'anesthésie ne produit plus aucune réaction. L'animal, à son réveil, ne présente aucun trouble mais il n'est plus sensibilisé. Mêmes résultats avec le chloral, le chloroforme, l'alcool.

Rosenau et Anderson ont montré qu'une injection massive de sérum dans le péritoine avant l'expiration des 12 jours nécessaires pour amener la sensibilisation, est inoffensive et vaccinante.

Besredka et Steinhardt ont contrôlé ces faits et Otto a signalé que l'on pouvait remplacer les injections intrapéritonéales par des injections sous-cutanées.

Besredka a eu le mérite de montrer que, si un animal anaphylactisé au sérum reçoit, avant l'injection déchaînante, une minime quantité de sérum, les accidents n'éclatent pas.

A cette méthode il a donné le nom d'*antianaphylaxie*. Les injections intrarectales, préconisées par Marmorek,

Gamel et Gueit *antianaphylactisent* moins bien que les injections sous-cutanées.

Besredka augmente le pouvoir antianaphylactique en injectant un quart, un demi, un, puis deux cc. de sérum avant de faire l'injection massive. A ce procédé il a donné le nom de *vaccination subintrante*. C'est ce procédé qu'on applique en clinique.

En résumé, on diminuera les risques d'accidents et leur gravité au cours d'un traitement sérothérapique, en prenant les précautions suivantes :

a) N'employer que des sérums chauffés ;

b) Donner du chlorure de calcium au malade : 1 gramme pendant trois jours ;

c) Pousser lentement l'injection (Marlin et Darré) ;

d) Injecter de grosses doses rapprochées et faire au besoin une sérothérapie intense. Cela peut dispenser de renouveler les doses ;

e) Prévenir les accidents anaphylactiques par la méthode antianaphylactisante de Besredka et par le procédé des doses subintrantes.

On pourra ainsi, par ces moyens, atténuer la gravité des accidents sériques et, dans un grand nombre de cas, cette prophylaxie suffira à les éviter.

CONCLUSIONS

Ainsi la sérothérapie expose à des accidents d'intensité et de gravité variables, suivant qu'il s'agit de sérums français ou allemands, suivant qu'il s'agit d'une première ou d'une deuxième injection.

A l'heure actuelle ces faits sont parfaitement connus et leur étude est à peu près parfaite.

Malheureusement nous ne possédons pas encore de moyens de prévoir où, quand et comment ces accidents pourront éclater. Ces moyens de diagnostic restent encore à l'étude.

Cependant, par des méthodes diverses de prophylaxie, qu'il n'y a aucun inconvénient à employer pour chaque cas, nous sommes en mesure de prévenir, au moins dans leurs manifestations les plus graves, ces accidents et d'en atténuer les effets.

Aussi la sérothérapie, malgré les accidents auxquels elle expose, reste quand même une thérapeutique souveraine, une médication spécifique qui ne peut être rejetée, sans vouer à la mort des milliers de malades.

BIBLIOGRAPHIE

ARLOING (F.). — Journal médical français, 15 février 1910.

— XIe Congrès français de Méd., Paris, 13-15 oct. 1910.

— Revue Internationale de la Tub., janvier 1912.

ARLOING (F.) et DUMAREST. — Société d'Etudes scientifiques de la tub., 11 mars 1909.

— Accidents aigus de la sérothérapie antitub. Bulletin médical, 7 avril 1909.

— Revue de la tuberculose, juin 1909, p. 185.

ARTHUS. — La maladie du sérum. C. R. Société de Biologie 1903, p. 817

— Archives internationales de physiologie, 1909, VII, p. 471, et 1910, IX, p. 179.

ARTHUS et BRETON. — C. R. Société de biologie, 1903, p. 1478.

AUER et LEWIS. — La maladie du sérum. The journ. of exp. med., XII, p. 151, 1900.

BABONNEIX. — Le bilan actuel de la vaccination et de la sérothérapie antitub. Gaz. des Hôpitaux, n° 141, 11 déc. 1906.

BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. — La maladie du sérum. Annales de l'Institut Pasteur, 1896, 25 oct., p. 567 à 569.

BELIN. — Toxicité du sérum. Société de biologie, 18 janv. 1913.

Bernard (Léon). — Quelques remarques sur les accidents de la sérothérapie antituberculeuse. Soc. d'Etudes scientifiques sur la tub. Séance de juin 1911, p. 109-110 (Presse médicale).

Bernard (Léon), Debré (R.) et Porak (R.). — Sur la présence dans le sang circulant de l'albumine hétérogène après ingestion de viande crue de cheval. Journal de Phys. et de Path. générale, sept. 1912.

— Recherche sur la formation des précipitines et la présence de l'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'injection intrarectale de sérum équin. Journal de Phys. et de Path. générale, sept. 1912.

— Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse. Presse Médicale, n° 81, 5 oct. 1912, p. 809.

Bernard (Léon) et Paraf (J.). — Accidents de la sérothérapie antitub. Société d'études scientifiques sur la tub., 6 avril 1911.

Berthelou (C.). — Accidents sériques graves chez un tuberculeux. Un moyen d'éviter ces accidents dans la tub. pulmonaire. Société d'études scientifiques sur la tub., 11 juillet 1912.

Besredka (A.). — C. R. Société de biologie, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911.

— Moyens d'éviter les accidents d'anaphylaxie. C. R. Académie des sciences, t. CL, p. 1456, mai 1910.

— Moyens d'éviter les accidents d'anaphylaxie. Bulletin Institut Pasteur, 1910, p. 735.

— Le procédé de vaccinations subintrantes appliquées aux animaux passivement anaphylactisés; l'antianaphylaxie passive. Bull. Inst. Pasteur, 1910, p. 1041.

— De l'antianaphylaxie. Annales de l'Institut Pasteur, t. XXIV, 1910, p. 878-887 et t. XXV, 1910, p. 5. *Id.*, t. XXVI, 1911 (*in* Presse Médicale, 1911, n° 100).

BESREDKA et BROUFEUBREUNER. — De l'anaphylaxie sérique au cours de la tuberculose. C. R. de la Société de biologie, t. LXXI, 8 juillet 1911, p. 70.

BESREDKA et STEINHARDT. — La maladie du sérum. Annales de l'Institut Pasteur, 1907, t. XXI, p. 117 et 384.

BEZANÇON (Fernand). — A propos des accidents de la sérothérapie antitub. Bulletin de la Société d'études scientif. sur la tub. (séance de mai 1911), pp. 77-78, 28 juin 1911.

BILLARD (G.). — Hippophagie et anaphylaxie au sérum de cheval. Société de biologie, 22 nov. 1912.

BOURLIER (P.). — Thèse de Paris, 1906, n° 47.

BOURGET. — Les résultats cliniques de la sérothérapie. XVIe Congrès inter. de méd. Budapest, 29 août 1909.

BRIOT et DOPTER. — La maladie du sérum. C. R. Société de biologie, 1910, p. 10.

CARNOT et SLAVU. — Anaphylaxie sérique. C. R. Société de biologie, p. 995.

CASTAIGNE. — Journal méd. français, 1911.

— Journal méd. français, 1913.

CASTAIGNE et CAMUS. — Journal méd. français 1910, p. 402.

CASTAIGNE et GOURAUD. — Société médic. des Hôpitaux, 19 nov. 1909.

— Journal méd. français. 1910.

— La tuberculose. Le libre du médecin. Paris, 1912, p. 74 et suivantes.

CIUCA.— Anaphylaxie sérique. C. R. Société biologie, 1910, p. 685

COURMONT. — Accidents anaphylactiques du sérum dans le rhumatisme tuberculeux. XIII[e] Congrès français de méd. Paris, 13-16 oct. 1912.

— Rapport entre les accidents séroanaphylactiques et les formes de la tub. Presse Médic., p. 52, janvier 1913.

COURMONT et DUFOUR. — De l'anaphylaxie dans l'évolution des maladies infectieuses. Presse Méd., 21 oct. 1911, p. 841.

COUSIN. — Thèse de Paris, 1905, n° 489.

DELANOÉ. — Anaphylaxie sérique. C. R. Société de biologie, 1909, pp. 207, 252, 348

DREYFUS. — Serumtod infolge von anaphylaxie? Münch. med. Woch., 23 janv. 1912, n° 4, p. 198.

DUBOSC. — Les accidents de la sérothérapie antiméningococcique. Thèse de Paris, 1911.

GAUSSEL. — Sérothérapie antituberculeuse par le sérum de Marmorek et vaccination antianaphylactisante par la méthode de Besredka. Société d'Etudes scientiques sur la tub., séance du 13 juin 1912.

— Traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Marmorek. Gazette des Hôpitaux, 10 déc. 1912, p. 1985.

GAUSSEL et GUEIT (Ch.). — Comment prévenir les accidents anaphylactiques après les injections de sérum antitub. de Marmorek. XIII[e] Congrès de méd., Paris, 13-16 oct. 1912.

— Deux cas d'accidents aigus d'anaphilaxie généralisée après injections de sérums antituberculeux. Société des sciences médicales de Montpellier (séance du 6 oct. 1912).

— Sur les voies d'introduction des sérums antituberculeux. Société des sciences médicales de Montpellier (séance du 17 janv. 1913).

Gewoin. — Serumkrankeit. Münch. med. Woch., 1908, p. 2670.

Grenier de Cardenal. — Thèse de Lyon, n° 59, 1898.

Grysez et Bernard. — Sur un moyen de déceler l'état anaphylactique chez les malades traités par le sérum (C. R. Société de Biologie, séance du 15 oct. 1912, p. 386-387).

Gueit (Ch.). — Les injections trachéales dans le traitement des affections des voies respiratoires. Gazette des hôpitaux, fév. 1913.

— Traitement de la tub. pulmonaire par les sérums spécifiques. Thèse de Montpellier, 1913.

— Deux cas de méningite tub. chez l'enfant traités par les sérums antitub. en inj. intrarachidiennes. Pr. Méd., 1913, p. 239.

— Un cas d'anaphylaxie généralisée à la suite d'une injection de sérum antitétanique trois ans après des inj. de sérum de Roux. Presse Méd., n° 19, 1913, p. 181.

Guinard et Rénou. — Conditions nécessaires à la valeur scientifique et pratique d'une sérothérapie antituberculeuse. Acad. de méd., 17 oct. 1911.

Hutinel et Darré. — Journal médical français, 15 sept. 1910, p. 384.

Le Journal Médical français. — De l'anaphylaxie, 15 sept. 1910, pp. 373 à 418.

— De l'anaphylaxie. 15 janvier 1913, pp. 1 à 44.

Jousst. — A propos du phénomène d'Arthus gangréneux. Soc. méd. des Hôpitaux, 31 janv. 1913.

LANDIS (H.-R.), de Philadelphie. — Les mauvais effets du sérum de Maragliano. Congrès int. de la tub., Washington, oct. 1908, t. I, p. 816.

LANDOUZY. — Les sérothérapies. Gazette des Hôp., 1894.

LECLERQ et CULOT. — La maladie du sérum. Revue générale. Gazette des Hôpitaux, 1912, p. 1697.

LECLERQ et MINET. — Echo médical du Nord, 28 mai 1911.

— Les applications pratiques de l'anaphylaxie (Actual. méd.), 1912.

LESNÉ et DREYFUS. — Sur l'inefficacité de la sérothérapie par voie rectale. Société de Pédiatrie, 14 janv 1913.

MAC-KEEN. — Mort subite par injection prophylactique de sérum antidiphtérique. Presse Médicale, 9 sept. 1911, n° 72, p. 728.

MARFAN. — Les sérums. Société méd. des hôpitaux, mars-mai 1905.

— Leçons sur la diphtérie. Presse Médicale, 1905-1906

MARMOREK (A.). — Les accidents de la sérothérapie antituberculeuse et l'anaphylaxie. XI[e] Congrès fran çais de méd., Paris, 13-15 oct. 1910.

NETTER. — Anaphylaxie. Revue d'obst. et de pédiatrie, 1896.

NETTER et LEBRÉ. — C. R. Soc. de biologie, 1909, p. 186, 279, 976.

NICOLLE. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1906-1907.

NOBÉCOURT et DARRÉ. — Réactions méningées anatomiques et cliniques à la suite de l'inj. intrarachidienne de sérum humain. Bull. de la Société de Biol., 1. déc. 1910, p. 548.

PIRQUET (Von) et SCHICK. — Serum krankeit. Wien. Klin. Woch. 1903, et Wien, 1905-1907.

Rénou (L.). — Journal des Praticiens, 1907, 1909, 1911.
— Gazette des Hôpitaux, 18 oct. 1910, p. 1611-1612.
— Le traitement de la tub. pulmonaire par les sérums, Paris Méd., 7 janv. 1911, p. 122.
— L'anaphylaxie dans la sérothérapie antitub. XIe Congrès franç. de méd., Paris, 13-15 oct. 1910.
— La sérothérapie antitub. Le Monde Médical, 5 avril 1912, p. 289.
Richet (Ch.). — De l'anaphylaxie. Presse Méd., 21 mars 1908; *id.*, 1911.
— *Id.*, Journal méd. français, 1910, p. 379
— *Id.*, Journal méd. français, 1913, p. 14.
Robin (A.). — Traité de thérapeutique usuelle du praticien (3e série). Vigot frères, Paris, 1912.
Roger. — De l'anaphylaxie. Revue Médicale, 1895.
— De l'anaphylaxie. Presse médicale, 1895.
— De l'anaphylaxie. Gazette des Hôpitaux, 1896.
Rovenau et Anderson. — Journl of med. Dis., 1908, p. 85.
Sicard (J.-A.). — La méningite sérique. Journal médical français, 1911, p. 253.
Sicard (J.-A.) et Salin. — Société de biol., 19 mars 1910, et Journal de Méd. de Paris, 2 avril 1910.
— Soc. de biologie, 25 juin 1910.
— Société méd. des hôpitaux, 28 juillet 1910, n° 22, et XIe Congrès franç. de méd. de Paris, 13-15 oct. 1910.
Sols Leibovici. — Thèse de Paris, 1908, n° 172.
Stephani. — Résultats éloignés du traitement avec le sérum antitub. de Marmorek. Zeitschrift f. tub., p. 272, avril 1911.
Taissier et Arloing (F.). — Sérothérapie antituberculeuse. Rome, avril 1912, *in* Province Méd., 23 mars 1912.

THAON. — Les accidents de la sérothérapie chez l'adulte. Congrès français de méd., Paris, 10-16 oct. 1912.

VANDEPUTTE. — Des dangers de la sérothérapie antituberculeuse. Gaz. des praticiens, p. 105-107, 15 mai 1911, et Nord Méd. (même date).

VINCENT et RICHET (Ch.) fils. — Soc. méd. des hôpitaux, 22 déc. 1911.

WEIL, HALLÉ et LEMAIRE. — Soc. de biologie, 1907, p. 148, 164, et C. R. Soc. de biologie, 1908, p. 141.

WIDAL. — Société méd. des hôpitaux, 1905.

WRIGHT. — Boston med. Journal, 1895.

— The Lancet, 1895, 1896, 1897.

— Centralb. f. Kinderheilk, 1906-1907, et Jarhb. f. Kinderkrank, 1905, 1906, 1907.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 4 juin 1913
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil d'Université
MAIRET.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 4 juin 1913
Le Doyen,
MAIRET.